



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

A relação entre psicose e epilepsia: uma revisão teórica a propósito de um caso clínico

João Marcos Revez Lopes

Junho'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

A relação entre psicose e epilepsia: uma revisão teórica a propósito de um caso clínico

João Marcos Revez Lopes

Orientado por:

Dr. Lucas Francisco Castelo de Almeida Manarte

Junho'2019

RESUMO

Existe uma associação bem estabelecida entre epilepsia e perturbações psiquiátricas, nomeadamente psicoses, sendo que o risco de um doente epiléptico desenvolver uma perturbação psiquiátrica é superior ao da população em geral. No entanto, nem sempre é fácil diagnosticar epilepsia como a causa subjacente a um quadro psicótico.

O presente trabalho pretende fazer uma revisão sobre a psicose e a epilepsia, interligando os conhecimentos teóricos actuais com um caso clínico, que aqui se discute.

De todos os tipos de epilepsia, a epilepsia do lobo temporal (ELT) é a mais frequentemente envolvida quando existe um quadro psicótico concomitante. As psicoses na epilepsia podem ser classificadas de acordo com a sua relação temporal com a crise convulsiva em: ictais (PI), pós-ictais (PPI), inter-ictais (PII) ou em psicose de normalização forçada, esta última com relação a alterações electroencefalográficas. De todas estas, as PPI são as mais frequentes.

O quadro clínico frequentemente envolve ideias delirantes, alucinações e alterações do comportamento e do humor. Este quadro tem muitas vezes base em lesões cerebrais focais envolvendo estruturas límbicas. Estas manifestações têm tradução electroencefalográfica e imagiológica.

O tratamento dos eventos psicóticos em doentes epilépticos é feito com recurso a medicamentos antipsicóticos, para além do tratamento da epilepsia com medicamentos antiepilépticos. Existem alternativas, especialmente em casos de refractariedade, como a electroconvulsivoterapia ou o tratamento cirúrgico da epilepsia.

É importante nos doentes com psicose associada a epilepsia diagnosticar a patologia de base e tratá-los adequadamente, de modo a evitar o impacto negativo da doença. Com o objectivo de desenvolver novos alvos de tratamento, são necessários mais estudos sobre as alterações estruturais e bioquímicas existentes em doentes epilépticos com eventos psicóticos.

Palavras-chave: psicose; epilepsia; delírio; alucinação; lobo temporal.

ABSTRACT

There is a well-established association between epilepsy and psychiatric disorders, namely psychoses, and the risk of an epileptic patient developing a psychiatric disorder is higher than that of the general population. However, it is not always easy to diagnose epilepsy as the underlying cause of a psychotic picture.

The present work intends to review psychosis and epilepsy, interlinking the current theoretical knowledge with a clinical case, which is discussed here.

Of all types of epilepsy, temporal lobe epilepsy (TLE) is the most frequently involved when there is a concomitant psychotic picture. Epilepsy psychoses can be classified according to their temporal relation to the seizure crisis in ictal (PI), post-ictal (PPI), inter-ictal (PII) or forced normalization psychosis, the latter with respect to electroencephalographic changes. Of these, PPIs are the most frequent.

The clinical picture often involves delusional ideas, hallucinations, behavioral changes, as well as mood swings. This picture is often based on focal brain lesions involving limbic structures. These manifestations have electroencephalographic and imagiological translation.

The treatment of psychotic events in epileptic patients is done using antipsychotic medications, in addition to the treatment of epilepsy with antiepileptic drugs. There are alternatives, especially in cases of refractoriness, such as electroconvulsive therapy or the surgical treatment of epilepsy.

It is important in patients with psychosis associated with epilepsy to diagnose the underlying disease and treat them properly so as to avoid the negative impact of the disease. With the aim of developing new treatment targets, further studies on structural and biochemical changes in epileptic patients with psychotic events are needed.

Key words: psychosis; epilepsy; delusion; hallucination; temporal lobe.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	5
2. CASO CLÍNICO	6
3. PSICOSE E EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL	7
3.1. Prognóstico	8
3.2. Psicose ictal.....	9
3.3. Psicose inter-ictal	9
3.4. Psicose pós-ictal.....	10
3.4.1. Comparação entre PPI e PII	12
3.5. Psicose de normalização forçada	13
4. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA PSICOSE NA EPILEPSIA.....	14
4.1. Tratamento farmacológico da PPI	15
5. TRATAMENTO ELECTROCONVULSIVO DA PSICOSE NA EPILEPSIA	16
6. TRATAMENTO CIRÚRGICO DA EPILEPSIA PARA CONTROLO DA PSICOSE .	16
7. CONCLUSÕES	17
8. AGRADECIMENTOS	17
9. BIBLIOGRAFIA	18

1. INTRODUÇÃO

A associação existente entre epilepsia e psicose é conhecida desde meados do século XIX. No entanto, continua por ser esclarecido o papel das convulsões na patogénese da psicose em doentes epiléticos. Além disso, outra questão que se mantém desconhecida é a possibilidade de a psicose associada à epilepsia se assemelhar à psicose endógena (como, por exemplo, a esquizofrenia) [1].

A epilepsia está associada a um maior risco de desenvolvimento de perturbações psiquiátricas (19-48% dos doentes epiléticos sofrem de perturbações psiquiátricas; destes, 5,6% são psicóticos [2]). Este risco é maior em doentes com epilepsia parcial do que com epilepsia generalizada idiopática, especialmente se o foco epilético se encontrar no lobo temporal. Nos doentes com epilepsia generalizada idiopática, a psicose é rara, assim como em doentes com epilepsia neocortical extra-temporal. [1], [3]. As perturbações psiquiátricas podem ser causadas por disfunções neste lobo e no sistema límbico, tanto devido a lesão orgânica como a descargas eléctricas repetidas [4]–[7]. Estas comorbilidades estão associadas à gravidade e cronicidade da epilepsia e a sua prevalência parece ser superior em doentes com epilepsia refractária [8].

Embora o presente trabalho se foque na relação entre epilepsia e psicose, é importante referir que a depressão é a perturbação mais comum em doentes epiléticos. Em relação à sua prevalência, parece não existir diferenças entre a epilepsia temporal (tanto direita como esquerda) e extra-temporal [6], [9]. A elevada frequência em que coexiste, no mesmo doente, epilepsia, perturbações do humor (como a depressão), da ansiedade e psicóticas sugere a existência de mecanismos patogénicos e/ou substratos comuns a estas entidades [10].

De seguida, descrever-se-á um caso clínico que servirá de mote para uma revisão deste tema.

2. CASO CLÍNICO

Identificação: M. H., 71 anos de idade, do sexo feminino, autónoma nas actividades da vida diária.

Antecedentes pessoais: hipertensão arterial, dislipidémia e síndrome depressivo.

Medicação habitual: paroxetina 20 mg; alprazolam 1 mg; trazodona 150 mg; telmisartan 80 mg + hidroclorotiazida 12,5 mg; esomeprazol 20 mg.

Motivo de ida ao SU: ideias delirantes e alucinações.

História da doença actual: apresentava quadro com cerca de um ano de evolução caracterizado por comportamentos bizarros, posteriormente exacerbados por ideias delirantes de conteúdo persecutório (“havia pessoas a morar em sua casa desde há 2 semanas, uma delas o actor Ricardo Pereira, e que, apesar de não lhe fazerem mal, tinha medo”) e alucinações auditivas e visuais, motivo pelo qual recorreu ao Serviço de Urgência (SU). No SU, encontrava-se verborreica e objectivou-se febre, tendo realizado punção lombar, com exame citoquímico normal, exames culturais que se revelaram negativos e tomografia computadorizada crânio-encefálica que não revelou alterações. Admitindo-se síndrome confusional agudo, decidiu-se pelo internamento num serviço de Medicina.

Internamento: no início do internamento, verificou-se manutenção do estado confusional, agitação psicomotora, hipotensão arterial e bradicardia, com ocorrência ao quarto dia de internamento de crise convulsiva generalizada (CCG), com depressão do estado de consciência (Escala de Coma de Glasgow = 7 pontos). Por este motivo, foi admitida em unidade de cuidados intensivos, onde permaneceu durante 8 dias. Admitiram-se inicialmente como hipóteses diagnósticas encefalopatia metabólica vs. encefalopatia auto-imune/paraneoplásica, tendo realizado extenso estudo analítico de doenças auto-imunes, que se veio a revelar negativo. Realizou também tomografia computadorizada e ressonância magnética crânio-encefálicas, que não evidenciaram alterações relevantes, e serologias para HBV, HCV e VIH e VDRL, igualmente com resultado negativo. Devido à CCG, veio a realizar electroencefalograma (EEG) que demonstrou actividade lenta parieto-temporal esquerda frequente, tendo por isso iniciado terapêutica com anticonvulsivantes. Assistiu-se posteriormente a uma normalização progressiva do conteúdo do pensamento e do restabelecimento da capacidade de orientação em todas as vertentes, tendo tido alta clínica ao fim de 28 dias de internamento.

Diagnóstico: assumiu-se, portanto, como diagnóstico, um evento psicótico associado a epilepsia.

O presente trabalho tem como principal objectivo analisar a relação existente entre psicose e epilepsia do lobo temporal (ELT).

3. PSICOSE E EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL

A ELT constitui o tipo de epilepsia focal mais comum em adultos (40%), sendo que o principal tipo é a ELT mesial associada a esclerose hipocampal (50-70%) [9]. A importância clínica deste tipo de epilepsia advém precisamente da sua alta prevalência e do facto de muitos destes doentes terem crises epilépticas que são refractárias ao tratamento médico [8].

Em doentes com ELT, a prevalência de perturbações psiquiátricas no geral é de 30-50% [11] e a de psicose em particular é de 19% [9]. Neste tipo de epilepsia, o conjunto de sintomas psicóticos (muitas vezes designado de psicose tipo-esquizofrenia) mais frequentes é vasto e inclui: delírios paranóides, de conteúdo religioso, de grandeza ou de referência (com risco de sistematização); ideias de influência; alucinações ou ilusões auditivas que podem ser complexas; *flashbacks* de memória, *déjà vu* e *jamais vu*; sensação de medo e sintomas afectivos, como mania e depressão. Estes sintomas podem simular os sintomas positivos da esquizofrenia, no entanto a maior diferença entre epilépticos e esquizofrénicos deve-se ao facto de os primeiros manterem *insight* para os eventos psicóticos e, também, à inexistência de sintomas negativos a longo prazo, como deterioração cognitiva e embotamento afectivo [4], [12], [13].

Para além dos sintomas psicóticos, existe também um conjunto de alterações comportamentais características da ELT. Estas envolvem hipossexualidade, hiper-religiosidade, convicções fortemente arraigadas, viscosidade (isto é, enorme preocupação com o detalhe, em especial no que concerne a assuntos ético-morais; também definida como dificuldade em terminar uma conversa e a tendência para continuar a levantar questões que acham pertinentes) e, por vezes, hipergrafia (ou seja, a tendência para escrever extensivamente, muitas vezes sobre conteúdos religiosos, filosóficos ou cósmicos) [10].

O estudo electroencefalográfico destes doentes não permite distinguir as diferenças entre os tipos de manifestações afectivas, do pensamento ou da percepção. Estas diferenças também

não encontram reflexo a nível anatómico, pelo que a sua distinção deve ser feita com recurso apenas a conceitos clínicos [14].

A ELT é também denominada de “epilepsia límbica”. Como se sabe, o sistema límbico apresenta um papel fulcral na regulação das emoções, do humor e do comportamento. Assim, um foco epileptogénico na sua estrutura acarreta um maior risco de perturbações psiquiátricas [9].

Para além do risco de psicose se encontrar aumentado em doentes com ELT, este risco é ainda maior naqueles que sofreram lesões durante o desenvolvimento cerebral. No entanto, tanto a lateralidade destas lesões como a do foco epiléptico não são relevantes para o desencadeamento de eventos psicóticos. Isto deve-se ao facto de ambos os hemisférios terem o mesmo potencial para desencadear um episódio psicótico, apesar de, como já mencionado, este ser mais frequente em doentes com ELT do que com epilepsia extra-temporal [5], [6].

A psicose em doentes com epilepsia está principalmente relacionada com lesões cerebrais focais envolvendo estruturas límbicas, como displasias focais, pequenos tumores, hamartomas ou gangliomas, estes últimos com localização mais frequente no lobo temporal [5], [15]. Do ponto de vista neuropatológico, os achados mais conhecidos na relação entre ELT e psicose são a esclerose hipocampal na ELT e disfunções cortico-estriado-palido-talâmicas na psicose [10].

3.1. Prognóstico

As perturbações psicóticas em doentes epilépticos diferem das perturbações psicóticas primárias essencialmente por terem melhor prognóstico. Normalmente, não existe alteração da personalidade e deterioração de aptidões sociais e a resposta ao tratamento farmacológico é superior. Ademais, o início dos sintomas psicóticos costuma ocorrer numa idade mais avançada em comparação, por exemplo, com doentes esquizofrénicos sem epilepsia.

A gravidade das crises psicóticas é dependente de factores bem definidos. Estes são: actividade epiléptica de longa duração, múltiplos tipos de crise, história de má resposta ao tratamento, lateralização do foco epiléptico no lobo temporal esquerdo e lesões estruturais [3].

As psicoses em doentes epilépticos podem ser classificadas com base na sintomatologia psiquiátrica, no estado de consciência, nas alterações no electroencefalograma (EEG) e na relação cronológica entre os sintomas e as crises convulsivas. No entanto, de modo a uniformizar o diagnóstico e o tratamento e visto que a sua apresentação clínica é geralmente pleomórfica e de difícil distinção, o factor temporal é o mais utilizado. Assim sendo, as psicoses são denominadas de ictais (PI), pós-ictais (PPI), inter-ictais (PII, também designadas como “crónicas”) e por “normalização forçada (PNF)” (ou “psicose alternativa”).

3.2. Psicose ictal

As PI resultam de uma combinação de alterações cognitivas, afectivas e perceptivas e surgem como consequência directa de descargas epileptiformes em curso, normalmente ao nível do lobo temporal. São mais raras que as PII e as PPI e estão normalmente relacionadas com alucinações e ilusões visuais e auditivas, em conjunto com alterações do humor como agitação, agressividade, irritabilidade, medo ou paranóia; e automatismos, fala pausada ou mutismo. Além disso, pode também haver sintomas de despersonalização, desrealização, autoscopia ou de experiência fora-do-corpo [16].

Exceptuando os casos de crises parciais simples, é habitual haver depressão do estado de consciência. Com relação à localização do foco epiléptico, a maioria das psicoses ictais tem origem no lobo temporal. Contudo, cerca de 30% tem origem extra-temporal, geralmente no córtex frontal ou no giro do cíngulo.

Para o diagnóstico de PI, é imprescindível recorrer-se ao electroencefalograma (EEG) [11]. A sua abordagem terapêutica consiste na optimização do controlo das crises convulsivas, através da administração de medicamentos anti-epilépticos (AE) [7].

3.3. Psicose inter-ictal

A PII apresenta uma prevalência de 7-10% em doentes epilépticos [6] e é caracterizada por episódios sem relação cronológica óbvia com crises epilépticas. Estes episódios são de natureza crónica ou pelo menos mais duradouros que os outros tipos de psicose na epilepsia.

Os sintomas mais comuns são delírios persecutórios, místicos e religiosos, alucinações auditivas e visuais, maneirismos, falta de iniciativa, pensamento desorganizado, agressividade e ideação suicida [11], [17].

Existe o risco de, por vezes, ser confundida com outro evento psiquiátrico sem relação com a epilepsia, nomeadamente com a esquizofrenia, visto que são fenomenologicamente indistinguíveis [8], [17]. Porém, a PII está geralmente relacionada com um melhor funcionamento pré-mórbido e apresenta menor prejuízo cognitivo, menor presença de sintomas negativos e maior preservação do afecto e da personalidade [11].

A PII costuma ter início cerca de 10 anos após o primeiro sinal de epilepsia e habitualmente ocorre mais cedo no curso da doença, ao contrário da PPI [6], [17], [18].

3.4. Psicose pós-ictal

A PPI ocorre em 2-7,8% dos doentes epiléticos, sendo que corresponde a aproximadamente cerca de 25% das psicoses na epilepsia [11], [15], [19].

Logsdail e Toone estabeleceram critérios de diagnóstico para este tipo de psicose que incluem o surgimento de um quadro confusional ou de sintomas psicóticos, nomeadamente: delírios persecutórios, religiosos, místicos, somáticos ou de grandeza; alucinações auditivas, visuais ou tácteis; e/ou alterações do comportamento ou do humor (irritabilidade, agressividade, indiscrições do foro sexual, depressão, ideação suicida), sendo estas últimas as mais comuns. O aparecimento deste quadro deve acontecer num período de até 7 dias após uma convulsão [1], [11], [15], [18], [19].

Doentes com PPI são mais susceptíveis de desenvolver ideias delirantes de conteúdo religioso ou de grandeza, frequentemente associadas a sensação de morte iminente, com elevação concomitante do estado de humor [15]. Estes episódios psicóticos são auto-limitados e apresentam uma duração variável, que pode ir desde 1 dia até 3 meses, sendo que na maioria dos casos remite ao fim de 1 semana [18]. Além disso, pode também haver alteração do estado de consciência, com amnésia para os eventos ocorridos durante o episódio [3], [12], [20].

Outros achados comuns na PPI são a existência de um intervalo livre de sintomas entre a última convulsão e o início dos sintomas psicóticos, que geralmente é de 72 horas, e ter uma

duração relativamente curta [3], [18], [19]. Também é habitual haver um aumento do número de crises epiléticas antes do início do evento psicótico. Na maioria das vezes, o evento ocorre em doentes com crises parciais complexas com generalização secundária e segue-se, normalmente, a um *cluster* de crises ou a um tipo de convulsão que não é o habitual no doente [11], [18], [19]. Além disso, é característico existir uma resposta rápida a baixas doses de medicamentos antipsicóticos ou a benzodiazepinas [15].

À semelhança do que acontece na PII, a PPI surge usualmente após 10-15 anos de história de convulsões. Tem com a mesma frequência origem tanto no lobo temporal esquerdo como no direito e o aumento da sua frequência aumenta o risco de desenvolver psicose inter-ictal [5], [18], [19]. Associa-se quase exclusivamente à epilepsia do lobo temporal, predominantemente na presença de esclerose temporal mesial [4].

Foram estabelecidos alguns factores de risco para o seu aparecimento, designadamente: idade superior a 30 anos, localização epileptogénica ambígua ou extra-temporal, história familiar de perturbações psiquiátricas, EEG interictal multifocal e encefalite [15].

Da sistematização dos critérios de Logsdail e Toone para o diagnóstico de PPI, resulta:

- Início de confusão ou sintomas psicóticos no período de 1 semana após convulsão;
- Duração de 1 dia a 3 meses (normalmente 1 semana);
- Estado mental caracterizado por (a) alteração do estado de consciência, desorientação ou *delirium*; (b) delírio ou alucinações, sem alteração do estado de consciência; (c) uma mistura de (a) e (b);
- Ausência de factores que contribuam para alteração do estado de consciência como toxicidade por anticonvulsivantes, história prévia de psicose inter-ictal, evidência electroencefalográfica de estado de mal epilético, história recente de trauma crânio-encefálico, ou intoxicação por drogas ou etanólica [1], [3], [19].

No EEG, pode observar-se durante a PPI um aumento de actividade epileptiforme e ondas lentas [18]. A maioria dos estudos sugere uma relação com a ELT, com outros a revelar uma associação significativa da PPI com focos ictais e inter-ictais bilaterais independentes e que se localizam nas regiões temporais límbicas [19]. Existe também uma associação entre a PPI e lesões bilaterais dos lobos temporais mesiais, menor QI verbal, ausência de convulsões febris e ausência de esclerose temporal mesial. A presença de esclerose temporal mesial, em

especial no lobo esquerdo está, por sua vez, mais associada a perturbações da ansiedade [9], [11].

Imagiologicamente, observa-se, por *Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT)*, hiperperfusão sanguínea na região do foco epiléptico e diminuição da perfusão sanguínea na fase de remissão da crise. Este achado é comum aos vários eventos psicóticos relacionados com epilepsia. Particularizando, alguns estudos concluíram que na PPI existe hiperperfusão nos lobos temporal (especialmente direito) e frontal e que na PII existe hiperperfusão no lobo temporal esquerdo [18], [19].

3.4.1. Comparação entre PPI e PII

Comparando a PPI com a PII, é possível encontrar-se várias diferenças ao nível das manifestações clínicas. Sintomas maníacos (como euforia, agressividade, pressão de discurso, resposta emocional excessiva) são mais frequentes na PPI, na qual o delírio é tipicamente religioso (em 25% dos doentes com PPI) ou de grandeza, ao contrário do que se sucede na PII. Nesta, os sintomas característicos da esquizofrenia (como os de primeira ordem de Schneider) são mais comuns e as ideias delirantes são tipicamente persecutórias ou referenciais (delírio religioso em apenas 2% dos doentes com PII). Por outro lado, o início da PPI costuma ocorrer mais tarde no curso da epilepsia em comparação com a PII [1], [4], [18].

Apesar de existirem poucos estudos de longa duração, a PPI parece apresentar um padrão de recorrência, muitas vezes sob a mesma forma, e até 25% dos doentes desenvolvem PII crónica. Similarmente, alguns doentes com PII podem desenvolver episódios de PPI, daí a necessidade de tratar e prevenir adequadamente os episódios psicóticos [19].

Embora exista uma associação entre a PPI e o lobo temporal direito e a PII e o lobo temporal esquerdo, a psicose em si parece estar associada a disfunção cerebral bilateral ao invés de estar relacionada com lesões unilaterais. Estes estados psicóticos diferem do estado confusional pós-ictal característico, na medida em que os doentes se encontram orientados no tempo, espaço e pessoa, ou apenas minimamente confusos, e o EEG é normal ou com pontas e complexos ponta-onda de baixa actividade.

No entanto, existe um outro tipo de psicose na epilepsia, denominado de psicose bimodal, no qual ocorrem episódios de PPI e PII. Este tipo de psicose contabiliza 3-8% de todas as psicoses relacionadas com a epilepsia, tem uma idade de início semelhante à PII (e, portanto, ocorre mais cedo que a PPI) e tem como factores de risco história familiar de psicose, epilepsia parcial, crises parciais complexas e baixo nível de inteligência, ou seja, factores comuns à PPI e PII. Estes doentes são mais vulneráveis e tendem a desenvolver mais facilmente psicose após crises convulsivas ou alterações na medicação [18].

3.5. Psicose de normalização forçada

Na psicose de normalização forçada, também denominada de psicose alternativa, o estado psicótico é desencadeado de forma aguda ou sub-aguda, após a normalização de um EEG previamente alterado. Contrariamente, este estado psicótico remite com o ressurgimento de alterações electroencefalográficas e o reaparecimento das crises epiléticas, o que significa que estas duas entidades são antagónicas. Este antagonismo é também observável pelo facto de que alguns medicamentos antiepiléticos podem desencadear episódios psicóticos. Por outras palavras, na psicose alternativa, a normalização dos achados electroencefalográficos e o alívio dos sintomas da epilepsia acompanham-se pelo surgimento de alterações psicóticas e comportamentais. Portanto, trata-se de um estado psicótico relacionado com convulsões, mas durante o qual estas não existem [3], [11], [18], [19], [21], [22].

Foi essencialmente graças ao reconhecimento desta entidade, quando se começou a compreender que o controlo das convulsões piorava a psicose e vice-versa (isto é, que com o controlo da psicose agravavam-se as convulsões), que a terapia electroconvulsiva para o tratamento de perturbações psicóticas se desenvolveu [10], [17].

As suas principais manifestações clínicas são delírios paranóides, alucinações auditivas, inquietação, tristeza e sintomas premonitórios como insónia e ansiedade. Constituem cerca de 1% das psicoses na epilepsia e incluem doentes sem normalização completa do EEG [11], [22]. A resolução deste quadro deve incluir a redução e/ou descontinuação progressiva do AE até que a recorrência evidente de convulsões cause remissão dos sintomas psicóticos [15].

4. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA PSICOSE NA EPILEPSIA

Os doentes com eventos psicóticos associados à epilepsia são tratados com medicamentos antipsicóticos (AP), para além do tratamento da doença de base com medicamentos antiepilépticos (AE). Koch-Stoecker (2002) propôs as seguintes estratégias terapêuticas para as psicoses na epilepsia:

- Todos os AP reduzem o limiar epileptogénico, podendo provocar crises epilépticas. Esta redução é variável entre AP e parece ser dose-dependente;
- Interações farmacocinéticas entre AP e AE podem alterar os efeitos desejados;
- Os efeitos secundários e tóxicos e interações farmacodinâmicas dos AP e AE podem ser aditivos;
- Deve ter-se em atenção a escolha e a dosagem, evitar aumentos ou diminuições abruptos dos AE, principalmente se há história de eventos psicóticos, e avaliar a necessidade do uso continuado dos AP, optando-se sempre pela menor dose e pelo menor período de toma possíveis [11].

Tanto nos AP de 1.^a geração como nos AP de 2.^a geração, os factores pró-convulsivantes mais importantes são as diferentes propriedades farmacodinâmicas, como o perfil de afinidade por determinados neuro-receptores e os sítios específicos de acção, se predominantemente corticais, nigro-estriatais ou hipocámpais [11]. No entanto, é importante referir que doses adequadas de AE compensam em grande escala o risco de convulsões secundárias a medicação antipsicótica [17].

Nos AP de 1.^a geração, a propensão para diminuir o limiar epileptogénico (LE) é maior nos de baixa potência, como as fenotiazinas. O haloperidol é um dos AP mais seguros, visto que diminui pouco o LE e, como tem uma grande afinidade para os receptores D₂, são suficientes baixas doses (2-5 mg/dia) [23]. No entanto, pela mesma razão, há maior probabilidade de provocarem efeitos adversos, como o aumento de sintomas extrapiramidais. Está particularmente indicado para os estados psicóticos agudos e graves [11].

Os AP de 2.^a geração, por sua vez, apresentam menor probabilidade de sintomas extrapiramidais e discinesia tardia e têm bom efeito sobre os sintomas negativos. A risperidona, por exemplo, por actuar também nos receptores 5-HT₂, pode ter influência nos sintomas disfóricos da epilepsia, pelo que pode ser uma boa opção terapêutica na sua

presença. Além disso, pode também ser útil nos casos de oligofrenia ou perturbações da personalidade com sintomas agressivos e risco de psicose [11].

Portanto, são aconselhados inicialmente os AP de 2.^a geração em vez de os AP de 1.^a geração, uma vez que possuem menos efeitos adversos (nomeadamente menor perfil epileptogénico). Estes devem ser administrados em baixas doses (por exemplo, risperidona 1-2 mg) [17], [23].

Existem outros fármacos que podem ser considerados no tratamento dos episódios de psicose em doentes epilépticos, como a olanzapina, quetiapina, amisulprida ou clozapina, contudo apresentam uma relação benefício–risco de efeitos adversos inferior, em especial este último, que possui um grande potencial para provocar crises convulsivas, inclusive em indivíduos sem epilepsia. O seu uso está reservado para psicoses graves e refractárias aos outros AP [11], [17], [23].

Uma vez que os AP e os AE são metabolizados pela mesma via, existem interacções farmacocinéticas. A carbamazepina, por exemplo, pode diminuir a concentração plasmática de muitos AP (por exemplo, diminui 50-60% da concentração de haloperidol) [11].

O tratamento farmacológico das psicoses na epilepsia possui algumas particularidades, não só pela interacção entre AP e AE, mas também porque a própria psicose pode ser influenciada pela epilepsia. Assim sendo, é importante evitar alterações bruscas no tratamento da epilepsia (aumento, diminuição ou substituição dos AE), sobretudo se houver história de psicose [11].

4.1. Tratamento farmacológico da PPI

Visto que se trata de uma condição auto-limitada e de curta duração (geralmente 1 semana), por vezes pode não ser necessária qualquer intervenção farmacológica, sendo recomendada apenas vigilância do doente [19]. Se houver deterioração, sintomas positivos, agressividade ou alterações comportamentais, então é necessário intervir-se farmacologicamente, recorrendo a benzodiazepinas ou a baixas doses de antipsicóticos (haloperidol 2-5 mg/dia). A intervenção com benzodiazepinas pode ser suficiente, apesar de na maioria dos casos serem necessários antipsicóticos [23]. Se as benzodiazepinas apresentarem resposta bem-sucedida, devem ser administradas em episódios posteriores, assim que se perceba que um

episódio psicótico esteja iminente. Para além disso, as benzodiazepinas podem ser utilizadas para terminar um *cluster* de convulsões ou após uma convulsão [19].

Como já anteriormente referido, os sintomas inaugurais são, na maioria das vezes, insónia, labilidade emocional ou inquietação – pelo que é importante os familiares ou cuidadores estarem atentos para procederem atempadamente à administração de medicação antipsicótica. Esta medicação deve ser administrada por um período de 2-5 dias, findo o qual pode ser desmamada se houver remissão da sintomatologia [15].

Outro aspecto importante é que, quer se opte por apenas vigiar ou por tratar, o acompanhamento é recomendado devido ao risco de suicídio [24].

5. TRATAMENTO ELECTROCONVULSIVO DA PSICOSE NA EPILEPSIA

A electroconvulsivoterapia (ECT) não está contra-indicada em doentes com psicose relacionada com a epilepsia. Deve ser considerada em doentes epilépticos com depressão psicótica ou com episódios maníacos refratários a medicação antipsicótica. A incidência de convulsões em doentes epilépticos após ECT não é superior à da população geral. Na realidade, alguns estudos revelaram um aumento do LE de 50-100% [15].

6. TRATAMENTO CIRÚRGICO DA EPILEPSIA PARA CONTROLO DA PSICOSE

No passado, a concomitância de psicose em doentes epilépticos contra-indicava o tratamento cirúrgico da epilepsia. Actualmente, esta recomendação é obsoleta e, nos casos com indicação para tal, a cirurgia da epilepsia em doentes com psicose associada evita o surgimento de novos episódios psicóticos. No entanto, apesar de resultar na melhoria da sintomatologia psicótica, alguns autores observaram o aparecimento de alterações do humor pós-cirúrgicas [6].

7. CONCLUSÕES

A coexistência de psicose e epilepsia é relativamente comum e a elevada prevalência de sintomas psicóticos em doentes epiléticos sugere, como previamente mencionado, a presença de mecanismos e/ou substratos comuns a estas entidades. Nestes doentes, existe habitualmente uma história mais ou menos óbvia de epilepsia, mas o caso clínico acima descrito exemplifica a possibilidade de estes quadros se manifestarem de maneira menos evidente.

Assim sendo, é de grande importância estar atento às comorbilidades psiquiátricas, visto que o diagnóstico e tratamento precoces são essenciais para evitar os impactos negativos na qualidade de vida dos doentes. Na avaliação de um doente epilético, é importante valorizar não apenas a principal queixa, mas também todo o contexto psíquico, a função cognitiva e o relacionamento interpessoal e social, visto que estes aspectos podem afectar a qualidade de vida destes doentes.

O tratamento actual de doentes epiléticos com episódios psicóticos faz-se com recurso a AP de 2.^a geração em baixas doses, concomitantemente com AE para tratamento da epilepsia. Esta associação resolve a sintomatologia na grande maioria dos casos. Em situações específicas, poderá ser necessário recorrer a electroconvulsivoterapia ou a cirurgia.

Como ideia final deste trabalho, é relevante referir a necessidade de investigação futura sobre as alterações morfológicas e bioquímicas em doentes epiléticos com perturbações psicóticas, de forma a identificar novos alvos para tratamento.

8. AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, ao Dr. Lucas Manarte, pela orientação, disponibilidade, paciência e contribuições ao longo da construção deste trabalho.

Aos meus pais e irmãos, pelo amor e apoio incondicionais e pelos sábios conselhos durante este extenso percurso.

Aos meus amigos, por me fazerem crer que tudo se torna melhor quando partilhado.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] E. Sakakibara, T. Nishida, K. Sugishita, S. Jinde, Y. Inoue, and K. Kasai, “Acute psychosis during the postictal period in a patient with idiopathic generalized epilepsy: postictal psychosis or aggravation of schizophrenia? A case report and review of the literature.,” *Epilepsy Behav.*, vol. 24, no. 3, pp. 373–376, 2012.
- [2] Z. Chen, A. Lusivic, T. J. O’Brien, D. Velakoulis, S. J. Adams, and P. Kwan, “Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy,” *Brain*, vol. 139, no. 10, pp. 2668–2678, 2016.
- [3] E. M. de Castro, R. A. Ferreira, and E. M. A. de Goulart, “A epilepsia e os transtornos mentais: a interface neuropsiquiátrica,” *Rev Med Minas Gerais*, vol. 18, no. 4, pp. 98–106, 2008.
- [4] S. Arzy and R. Schurr, “‘God has sent me to you’: Right temporal epilepsy, left prefrontal psychosis,” *Epilepsy Behav.*, vol. 60, pp. 7–10, 2016.
- [5] G. W. Roberts, D. J. Done, C. Bruton, and T. J. Crow, “A ‘Mock up’ of schizophrenia: Temporal lobe epilepsy and schizophrenia-like psychosis,” *Biol. Psychiatry*, vol. 28, no. 2, pp. 127–143, 1990.
- [6] F. Sperli *et al.*, “Psychiatric comorbidity in patients evaluated for chronic epilepsy: A differential role of the right hemisphere?,” *Eur. Neurol.*, vol. 61, no. 6, pp. 350–357, 2009.
- [7] B. Elliott, E. Joyce, and S. Shorvon, “Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2. Complex phenomena and psychosis,” *Epilepsy Res.*, vol. 85, no. 2–3, pp. 172–186, 2009.
- [8] L. Kandratavicius, J. E. C. Hallak, and J. P. Leite, “Psicose e depressão na epilepsia do lobo temporal,” *J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.*, vol. 13, no. 4, pp. 163–167, 2007.
- [9] G. N. M. De Oliveira *et al.*, “Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: An overview from a tertiary service in Brazil,” *Seizure*, vol. 19, no. 8, pp. 479–484, 2010.
- [10] L. Kandratavicius, C. Lopes-Aguiar, L. S. Bueno-Júnior, R. N. Romcy-Pereira, J. E. C. Hallak, and J. P. Leite, “Comorbidades psiquiátricas na epilepsia do lobo temporal: Possíveis relações entre desordens psicóticas e comprometimento de circuitos

- límbicos,” *Rev. Bras. Psiquiatr.*, vol. 34, no. 4, pp. 454–466, 2012.
- [11] R. Guarnieri *et al.*, “Tratamento farmacológico das psicoses na epilepsia,” *Rev. Bras. Psiquiatr.*, vol. 26, no. 1, pp. 57–61, 2004.
 - [12] N. Adachi *et al.*, “Inter-ictal and post-ictal psychoses in frontal lobe epilepsy: A retrospective comparison with psychoses in temporal lobe epilepsy,” *Seizure*, vol. 9, no. 5, pp. 328–335, 2000.
 - [13] L. Kandratavicius, J. E. Hallak, and J. P. Leite, “What are the similarities and differences between schizophrenia and schizophrenia-like psychosis of epilepsy? A neuropathological approach to the understanding of schizophrenia spectrum and epilepsy,” *Epilepsy Behav.*, vol. 38, pp. 143–147, 2014.
 - [14] B. Elliott, E. Joyce, and S. Shorvon, “Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 1. Elementary phenomena,” *Epilepsy Res.*, vol. 85, no. 2–3, pp. 162–171, 2009.
 - [15] A. M. Kanner and A. M. Rivas-Grajales, “Psychosis of epilepsy: A multifaceted neuropsychiatric disorder,” *CNS Spectr.*, vol. 21, no. 3, pp. 247–257, 2016.
 - [16] S. Nadkarni, V. Arnedo, and O. Devinsky, “Psychosis in epilepsy patients,” *Epilepsia*, vol. 48, no. SUPPL. 9, pp. 17–19, 2007.
 - [17] E. Needham and J. Hamelijnck, “Temporal lobe epilepsy masquerading as psychosis - a case report and literature review,” *Neurocase*, vol. 18, no. 5, pp. 400–404, 2012.
 - [18] S. Yasumoto, H. Motooka, Y. Ito, and N. Uchimura, “A change in electrographic activity and blood flow during interictal and postictal psychotic states in a patient with epilepsy,” *Epilepsy Behav. Case Reports*, vol. 4, pp. 13–19, 2015.
 - [19] B. Trimble, Michael; Kanner, Andy; Schmitz, “Postictal psychosis,” *Epilepsy Behav.*, no. 19, pp. 159–161, 2010.
 - [20] N. McCrae and R. Whitley, “Exaltation in Temporal Lobe Epilepsy: Neuropsychiatric Symptom or Portal to the Divine?,” *J. Med. Humanit.*, vol. 35, no. 3, pp. 241–255, 2014.
 - [21] A. Topkan, S. Bilen, A. P. Titiz, E. Eruyar, and F. Ak, “Forced normalization: An overlooked entity in epileptic patients,” *Asian J. Psychiatr.*, vol. 23, no. 5, pp. 93–94,

2016.

- [22] Y. Kawakami and Y. Itoh, “Forced Normalization: Antagonism Between Epilepsy and Psychosis,” *Pediatr. Neurol.*, vol. 70, pp. 16–19, 2017.
- [23] I. García-Morales, P. D. L. P. Mayor, and A. M. Kanner, “Psychiatric comorbidities in epilepsy: Identification and treatment,” *Neurologist*, vol. 14, no. 6 SUPPL. 1, pp. 15–25, 2008.
- [24] G. N. M. De Oliveira, A. Kummer, J. V. Salgado, G. M. de A. Filho, A. S. David, and A. Ô. L. Teixeira, “Suicidality in temporal lobe epilepsy: Measuring the weight of impulsivity and depression,” *Epilepsy Behav.*, vol. 22, no. 4, pp. 745–749, 2011.